

526, 822

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



04 MAR 2005



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/022063 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/5575, 9/08, 47/18, 47/34, 47/10, 47/26, A61P 27/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011402
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 8 日 (08.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-263030 2002 年 9 月 9 日 (09.09.2002) JP  
特願2002-263035 2002 年 9 月 9 日 (09.09.2002) JP  
特願2002-263039 2002 年 9 月 9 日 (09.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅田 博之 (ASADA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市
- 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 章男 (KIMURA, Akio) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 19 号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
- [続葉有]

(54) Title: TRANSPARENT EYE DROPS CONTAINING LATANOPROST

(54) 発明の名称: ラタノプロストを有効成分とする澄明な点眼液

(57) Abstract: It is intended to provide an improved formulation of latanoprost eye drops. Namely, transparent eye drops containing latanoprost as the active ingredient and benzalkonium chloride as a preservative wherein clouding due to a composition change is prevented by using at least one means selected from the following means 1) to 3). 1) A means of adding a surfactant; 2) a means of using benzalkonium chloride represented by the formula  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (wherein R represents  $C_{12}$  alkyl) as the benzalkonium chloride; and 3) a means of adding a nonionic isotonic agent as an isotonic agent.

(57) 要約:

本発明は、ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供することを目的とする。本発明は、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記 1) ~ 3) から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止された澄明な点眼液を提供する。1) 界面活性剤を配合する手段、2) 塩化ベンザルコニウムとして式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である) で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段、および 3) 等張化剤として非イオン性等張化剤を配合する手段。

WO 2004/022063 A1

WS 2004/022063 A1



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## ラタノプロストを有効成分とする澄明な点眼液

## 5 技術分野

本発明は、緑内障治療剤として有用なラタノプロストを有効成分とする澄明性且つ安定な点眼液に関するものである。

## 背景技術

10 ラタノプロストは、化学名イソプロピルー（Z）－7〔（1 R，2 R，3 R，5 S）3，5－ジヒドロキシ－2－〔（3 R）－3－ヒドロキシ－5－フェニルペンチル〕シクロペンチル〕－5－ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出  
15 を促進させることにより眼圧を下降させる（例えば、日本特許第2721414号明細書参照）。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液（商品名：キサラタン点眼液）が市販されている。

20 本発明は、ラタノプロスト点眼液のより優れた処方を提供することを目的とするものである。

点眼液の防腐剤としては、効果等の観点から塩化ベンザルコニウム（以下BAKと略記する）が最も汎用されている。しかしBAKは優れた防腐力を有する反面、高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAKを点眼液に配合する際には  
25 、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

ここでいうBAKとは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で表される化学構造を有し、そのアルキル基（Rで示されている）が $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ であるものの混合物を意味する。

日・米・欧の薬局方には次のように定義されている。

日本薬局方： $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ で示され、Rは $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ で、主として $C_{12}H_{25}$ 及び $C_{14}H_{29}$ からなる。

- 5      アメリカ薬局方： $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ の塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、Rは $C_8H_{17}$ より長鎖の全てまたはいくつかのアルキル基の混合を表し、大部分は $C_{12}H_{25}$ 、 $C_{14}H_{29}$ および $C_{16}H_{33}$ で構成される。

- 10      ヨーロッパ薬局方：塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物で、アルキル基は $C_8$ から $C_{18}$ の鎖長を有する。

一方、点眼液には、通常等張性を保つために添加物（等張化剤）が配合されているが、その代表的なものは塩化ナトリウム等のアルカリ金属塩や塩化マグネシウム等のアルカリ土類金属塩の無機塩類である。

- 15      さらに、点眼液においては、通常pHの変動を防ぐための添加物（緩衝剤）が配合されているが、その代表的なものは、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム等の無機塩類や酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム等の有機塩類である。

- 20      市販のラタノプロスト点眼液には、これらの等張化剤や緩衝剤が配合されている。

そこで、本発明者らは、これらの汎用添加物を配合したラタノプロスト点眼液を調製し種々の検討をした。

- 25      その結果、驚くべきことに、BAKを0.015%以上の濃度にするると白濁は生じないが、0.01%以下の濃度にするると白濁が生じることが判明した。これは、疎水性の高いラタノプロストとBAKが複合体を形成し、添加物である塩類の塩析効果によってラタノプロスト－BAK複合体が析出するためと考えられるが、BAKの

濃度を 0.01% 以下の濃度にしたとき初めて析出が起きることは驚くべき発見である。実際に市販されているラタノプロスト点眼液（商品名：キサラタン点眼液）では BAK が 0.02% 配合されているので、白濁という問題は生じない。しかし、前述のように BAK は優れた防腐剤ではあるものの高い濃度で使用すると角膜障害を引き起こす可能性がある。従って、BAK を点眼液に配合する際には、なるべく濃度を低減させることが望ましい。

#### 発明の開示

10 本発明者らは、まず白濁を防止するための添加物を種々検討した結果、界面活性剤を配合すると白濁を防止できることを見出した。

また、BAK の種類に注目して鋭意研究を行った結果、アルキル基の炭素数が 8 ~ 18 の混合物を用いるのではなく、炭素数 12 の BAK を用いると白濁を防止できることを見出した。

15 さらに、等張化剤として塩類を用いることが白濁の原因の一因ではないかと考え、等張化剤の種類に注目して鋭意研究を行った。その結果、等張化剤として非イオン性の等張化剤を用いると白濁を防止できることを見出した。

すなわち、本発明は、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液において、下記 1) ~ 3) から選択される少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止された澄明な点眼液が得られることを見出した。

1) 界面活性剤を配合する手段

2) 塩化ベンザルコニウムとして式

25 
$$[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$$

（式中 R は炭素数 12 のアルキル基である）

で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

3) 等張化剤として非イオン性等張化剤を配合する手段

上記 3 つの手段は、夫々単独で用いてもよく、それらを組み合わせ  
て用いてもよい。

本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は  
0.001～0.01% (W/V) が好ましく、特に 0.005%  
5 (W/V) が好ましい。

本発明における第一の手段は、界面活性剤を配合することにある。  
界面活性剤を配合すると、等張化剤の種類や BAK の種類に関係  
なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得ることがで  
きる。

10 界面活性剤の例としては、ポリソルベート 80、ポリエキシエチ  
レン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシル 35 ヒマシ油、モノステアリ  
ン酸ポリエチレングリコール、マクロゴール 4000、レシチン、  
ショ糖エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ステアリ  
ン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリ  
15 コール等が挙げられるが、好ましくは、ポリソルベート 80、ポリ  
エキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシル 35 ヒマシ油であ  
る。界面活性剤の濃度は、0.001～0.5% が好ましい。

本発明における第二の手段は、防腐剤として式  $[C_6H_5CH_2N$   
( $CH_3$ ) $_2R]$  C1 (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である)  
20 で表される塩化ベンザルコニウムを用いることである。ここでいう  
アルキル基の炭素数が 12 の塩化ベンザルコニウム (以下 BAK-  
C12 と略記する) とは、 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]$  C1 で  
表される化学構造を有し、そのアルキル基 (式中 R で示されている  
) が  $C_{12}H_{25}$  であるものを示す。

25 BAK-C12 を防腐剤として用いることにより、等張化剤の種類  
に関係なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得るこ  
とができる。

BAK-C12 は市販のものを使用できる。BAK-C12 の濃度  
は、0.01% (W/V) 以下が好ましい。BAK 濃度が低すぎると  
30 と十分な防腐力が得られないので、より好ましい BAK 濃度範囲は

0.003～0.01% (W/V) である。

本発明における第三の手段は、等張化剤として非イオン性等張化剤を配合することである。非イオン性等張化剤を用いることにより、BAKの種類に関係なく、白濁を防止した澄明なラタノプロスト点眼液を得ることができる。非イオン性等張化剤を用いると、点眼液中の塩類の総量を減らすことができる結果、塩析効果の影響が減少し、白濁が抑制される。

非イオン性等張化剤としては、通常点眼液に用いられているものならば良く、具体的にはグリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロース、シュークロース等が挙げられる。非イオン性等張化剤の濃度は、物質ごとに等張化できる濃度に設定すればよい。

本発明の点眼液の調製には、必要に応じてpH緩衝剤、pH調整剤、可溶化剤、増粘剤等を加えることができる。pH緩衝剤としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩；ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩等が挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等が挙げられる。増粘剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

また、手段1および2には等張化剤として塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の塩類を加えることができる。

本発明点眼液のpHは3～8、特に4～7とするのが好ましい。

本発明の点眼液は汎用されている方法によって調製することができる。

## 5 発明を実施するための最良の形態

### 手段1) による実施例

#### 実施例1-1

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリソルベート80 0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

#### 15 実施例1-2

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した後pHが6.7であることを確認した。

#### 実施例1-3

結晶リン酸二水素ナトリウム0.2g、塩化ナトリウム0.8g、ポリオキシシル35ヒマシ油0.01g、塩化ベンザルコニウム0.01gを精製水約90mLに溶解し、pHを6.7に調整し、精製水の追加で全量100mLとし、基剤を得た。ラタノプロスト5mgに基剤100mLを加え、約80℃の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。この溶液を室温に戻した



後 pH が 6.7 であることを確認した。

手段 2) による実施例

実施例 2-1

5 結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g、  
B A K - C <sub>12</sub> O. 01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化  
ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量  
100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100  
mL を加え、約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロ  
ストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7  
10 であることを確認した。

実施例 2-2

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、塩化ナトリウム 0.8 g  
、B A K - C <sub>12</sub> O. 005 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水  
酸化ナトリウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全  
15 量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 10  
0 mL を加え、約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプ  
ロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.  
7 であることを確認した。

手段 3) による実施例

20 実施例 3-1

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、濃グリセリン 2.3 g、  
B A K O. 01 g を精製水約 90 mL に溶解し、1 N 水酸化ナトリ  
ウム水溶液で pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 m  
L とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加  
25 え、約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基  
剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であるこ  
とを確認した。

実施例 3-2

結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g、マンニトール 4.5 g、

B A K 0 . 0 1 g を精製水約 9 0 m L に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で p H を 6 . 7 に調整し、精製水の追加で全量 1 0 0 m L とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 m g に基剤 1 0 0 m L を加え、約 8 0 ℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 p H が 6 . 7 であることを確認した。

### 実施例 3 - 3

結晶リン酸二水素ナトリウム 0 . 2 g 、 P E G 4 0 0 8 . 0 g 、 B A K 0 . 0 1 g を精製水約 9 0 m L に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で p H を 6 . 7 に調整し、精製水の追加で全量 1 0 0 m L とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 m g に基剤 1 0 0 m L を加え、約 8 0 ℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 p H が 6 . 7 であることを確認した。

### 15 実施例 3 - 4

結晶リン酸二水素ナトリウム 0 . 2 g 、プロピレングリコール 2 . 0 g 、 B A K 0 . 0 1 g を精製水約 9 0 m L に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で p H を 6 . 7 に調整し、精製水の追加で全量 1 0 0 m L とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 m g に基剤 1 0 0 m L を加え、約 8 0 ℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 p H が 6 . 7 であることを確認した。

### 実施例 3 - 5

結晶リン酸二水素ナトリウム 0 . 2 g 、トレハロース 9 . 0 g 、 B A K 0 . 0 1 g を精製水約 9 0 m L に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で p H を 6 . 7 に調整し、精製水の追加で全量 1 0 0 m L とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 m g に基剤 1 0 0 m L を加え、約 8 0 ℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 p H が 6 . 7 であることを確認した。

# 実験 1 ラタノプロストの残存率の測定及び外観の観察

1) 比較処方 1 ~ 4 を次のようにして調製した。

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と塩化ナトリウム 0.9 g を溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1 % BAK (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 50、100、150 または 200  $\mu$ L 添加し、混和した。これらの処方を表 1 に示す。

2) 処方 1 ~ 3 を次のようにして調製した。

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g および塩化ナトリウム 0.9 g および界面活性剤を表 2 に示した濃度になるように溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液あるいは希塩酸を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1 % BAK (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 100  $\mu$ L 投入し、混和した。これ

らの処方を表 2 に示す。

3) 処方 4 ~ 5 を次のようにして調製した。

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と塩化ナトリウム 0.9 g を溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1 % B A K - C<sub>12</sub> 溶液を 50 および 100  $\mu$ L 添加し、混和した。これらの処方を表 3 に示す。

4) 処方 6 ~ 10 を次のようにして調製した。

100 mL ガラスビーカー中に精製水約 90 mL を入れた。この精製水に結晶リン酸二水素ナトリウム 0.2 g と非イオン性等張化剤を表 4 に示した濃度になるように溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液あるいは希塩酸を用いて pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量を 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、全体を約 80 °C の水浴中で加温しながら攪拌し、ラタノプロストを基剤に溶解させた。この溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。この溶液に注射用水を加えて全量を 100 mL に調整した。このラタノプロスト溶液をガラス試験管に正確に 10 mL とり、1 % B A K (前記化学構造式中のアルキル基 R の炭素数が 12、14 および 16 であるものの混合物) 溶液を 100  $\mu$ L 投入し、混和した。これらの処方を表 4 に示す。

5) 以上のようにして調製した各調製液の外観観察を行い、それ

ぞれ 1 mL ずつを 25 mL メスフラスコに正確にサンプリングした。  
残りの液それぞれ 9 mL ずつを 0.22  $\mu$ m フィルターを用いてろ過した。

- 6) ろ過前後の液について高速液体クロマトグラフによりラタノ  
5 プロスト濃度を測定し、残存率を算出した。

表 1

	比較処方 1	比較処方 2	比較処方 3	比較処方 4
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水 素ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9	0.9	0.9
BAK	0.02	0.015	0.01	0.005
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウ ム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

(表中の単位: % (W/V)、q.s.: 適量)

表 2

	処方 1	処方 2	処方 3
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水素 ナトリウム	0.2	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9	0.9
B A K	0.01	0.01	0.01
ポリソルベート 80	0.01	—	—
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油 60	—	0.01	—
ポリオキシシル 35 ヒマシ油	—	—	0.01
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.

(表中の単位：％（W／V）、q.s.：適量）

表 3

	処方 4	処方 5
ラタノプロスト	0.005	0.005
結晶リン酸二水素 ナトリウム	0.2	0.2
塩化ナトリウム	0.9	0.9
BAK C-12	0.01	0.005
希塩酸	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.

5

(表中の単位：％（W／V）、q.s.：適量）

表 4

	処方 6	処方 7	処方 8	処方 9	処方 10
ラタノプロスト	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BAK	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
濃グリセリン	2.5	—	—	—	—
マンニトール	—	5	—	—	—
PEG400	—	—	8.5	—	—
プロピレングリコール	—	—	—	2.1	—
トレハロース	—	—	—	—	9.25
希塩酸	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
精製水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

(表中の単位：％ (W / V)、q.s.：適量)

### < 結果 >

- 5 表 5 に比較処方 1 ～ 4 の外観観察および残存率測定の結果を示す。  
 ラタノプロストに BAK を 0.02 % または 0.015 % 配合した比較処方 1 および 2 では、外観は無色透明で残存率も 96.8 ～ 99.4 % であり配合変化は起こらなかった。しかし、BAK 0.01 % または 0.005 % 配合した比較処方 3 および 4 は、白濁し
- 10 、残存率も減少して配合変化が起こった。

表 6 に処方 1 ～ 3 (手段 1) の外観観察および残存率測定の結果を示す。比較処方 3 および 4 では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、界面活性剤を配合した処方 1 ～ 3 では、白濁

は見られず、残存率も 97.2 ~ 99.8 % と高い値を保っていた。この結果から、界面活性剤を配合すると、ラタノプロストと BAK の配合変化を防止し、安定且つ澄明な点眼液が得られることが分かる。

- 5 表 7 に処方 4 および 5 (手段 2) の外観観察および残存率測定の結果を示す。BAK を用いた比較処方 3 および 4 では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、BAK に替えて BAK-C<sub>12</sub> を配合した処方 4 および 5 では、白濁は見られず、残存率も 97.3 ~ 98.2 % であり、配合変化は起こらなかった。この結果から、BAK に替えて BAK-C<sub>12</sub> を配合するとこれがラタノプロストとの配合変化を防止し、安定且つ澄明な点眼液が得られることが分かる。

- 表 8 に処方 6 ~ 10 (手段 3) の外観観察および残存率測定の結果を示す。等張化剤として塩化ナトリウムを用いた比較処方 3 および 4 では、白濁が見られ、残存率も低減しているのに対し、塩化ナトリウムに替えて非イオン性等張化剤を用いた処方 6 ~ 10 では、白濁は見られず、残存率も 94.6 ~ 98.6 % あり、配合変化は起こらなかった。この結果から、等張化剤として非イオン性のものを配合するとラタノプロストと BAK の配合変化を防止し、安定且つ澄明な点眼液が得られることが分かる。

表 5

	比較処方 1	比較処方 2	比較処方 3	比較処方 4
外観	無色透明	無色透明	白濁	白濁
残存率 (%)	99.4	96.8	67.3	83.5



表 6

	処方 1	処方 2	処方 3
外 観	無 色 透 明	無 色 透 明	無 色 透 明
残 存 率 (%)	99.8	98.0	97.2

表 7

	処方 4	処方 5
外 観	無 色 透 明	無 色 透 明
残 存 率 (%)	97.3	98.2

5

表 8

	処方 6	処方 7	処方 8	処方 9	処方 10
外 観	無 色 透 明	無 色 透 明	無 色 透 明	無 色 透 明	無 色 透 明
残 存 率 (%)	98.6	96.0	94.6	98.2	96.2

## 実験 2 保存効力試験

上記実施例 1-1、2-1 および 3-1 について保存効力試験を行った。保存効力試験は、第十三改正日本薬局方の保存効力試験法  
10 に準拠して行った。

試験結果を表 9 に示す。菌を接種してから 4 週間後の菌数は、細菌ではいずれも検出されず、真菌では検出されないかまたは接種菌数より著しく少なくなっており、防腐効果は十分に発揮されていることが分かった。

15

表 9

		接種時の 菌数	4週間後の菌数		
			実施例1 -1	実施例2 -1	実施例3- 1
細菌	E.coli	$1.4 \times 10^6$	検出され ず	検出され ず	検出されず
	P.areruginosa	$8.9 \times 10^6$	検出され ず	検出され ず	検出されず
	S.aureus	$2.2 \times 10^6$	検出され ず	検出され ず	検出されず
真菌	C.albicans	$8.2 \times 10^6$	検出され ず	検出され ず	$1.1 \times 10^3$
	A.niger	$9.0 \times 10^6$	検出され ず	10以下	検出されず

産業上の利用可能性

界面活性剤を配合することにより、BAKの濃度を低くしても澄  
5 明なラタノプロスト点眼液を提供することができる。

また、BAK-C<sub>12</sub>を防腐剤として用いることにより、BAKの  
濃度を低くしても澄明なラタノプロスト点眼液を提供することがで  
きる。

さらに、非イオン性等張化剤を配合することにより、BAKの濃  
10 度を低くしても澄明なラタノプロスト点眼液を提供することができ  
る。

## 請求の範囲

1. ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザ  
ルコニウムを配合した点眼液において、下記 1) ~ 3) から選択さ  
5 れる少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁が防止され  
た澄明な点眼液。

1) 界面活性剤を配合する手段

2) 塩化ベンザルコニウムとして式



10 (式中 R は炭素数 12 のアルキル基である)

で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

3) 非イオン性等張化剤を配合する手段

2. ラタノプロストの濃度が 0.001 ~ 0.01% (W/V)  
15 ) で、塩化ベンザルコニウムの濃度が 0.003 ~ 0.01% (W/V) である請求項 1 記載の点眼液。

3. 界面活性剤が、ポリソルベート 80、ポリエキシエチレン  
硬化ヒマシ油 60、ポリオキシル 35 ヒマシ油またはモノステアリ  
ン酸ポリエチレングリコールである請求項 1 記載の点眼液。

4. 非イオン性等張化剤が、グリセリン、マンニトール、ポリ  
20 エチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロースまたは  
シュークロースである請求項 1 記載の点眼液。

5. ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザ  
ルコニウムを配合した点眼液において、下記 1) ~ 3) から選択さ  
25 れる少なくとも一つの手段により、配合変化による白濁を防止する  
方法。

1) 界面活性剤を配合する手段

2) 塩化ベンザルコニウムとして式



(式中 R は炭素数 12 のアルキル基である)

30 で表される塩化ベンザルコニウムを用いる手段

3) 非イオン性等張化剤を配合する手段

6. ラタノプロストの濃度が0.001~0.01%(W/V)で、塩化ベンザルコニウムの濃度が0.003~0.01%(W/V)である請求項5記載の白濁防止法。

5 7. 界面活性剤が、ポリソルベート80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油またはモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項5記載の白濁防止法。

10 8. 非イオン性等張化剤が、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トレハロースまたはシュークロースである請求項5記載の白濁防止法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11402

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/18, 47/34, 47/10, 47/26, A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/18, 47/34, 47/10, 47/26, A61P27/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 97/23225 A1 (ALCON LABORATORIES INC.), 03 July, 1997 (03.07.97), Full text; Particularly, pages 11, 12; example 1 & US 6166073 A & AU 9676800 A	1-3, 5, 7 4, 8
X Y	EP 603800 A1 (ALCON LABORATORIES INC.), 29 June, 1994 (29.06.94), Full text; Particularly, pages 4, 6; example A & US 5565492 A & AU 9352450 A & CA 2112027 A	1-3, 5, 7 4, 8
Y	JP 46-26986 B (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 August, 1971 (05.08.71), Full text (Family: none)	4, 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" "E" "I" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family
--------------------------------------	---	--------------------------	---

Date of the actual completion of the international search 27 November, 2003 (27.11.03)	Date of mailing of the international search report 09 December, 2003 (09.12.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11402

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 62-277323 A (Sankyo Co., Ltd.), 02 December, 1987 (02.12.87), Full text (Family: none)	4, 8
A	JP 1-246227 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 October, 1989 (02.10.89), Full text (Family: none)	1-8
A	WO 98/53809 A1 (MERK & CO., INC.), 03 December, 1998 (03.12.98), Full text & JP 2002-501533 A & AU 9876943 A & EP 998277 A1 & US 2002/0094981 A1	1-8
A	WO 00/04898 A1 (MERK & CO., INC.), 03 February, 2000 (03.02.00), Full text & JP 2002-521332 A & AU 9950011 A & EP 1109546 A1	1-8
P, X	JP 2003-292442 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 October, 2003 (15.10.03), Full text; particularly, Par. No. [0015]; examples & WO 03/063879 A1	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11402

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11402

<Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)>

The matter common to claims 1 to 8 resides in eye drops which contain latanoprost as the active ingredient and benzalkonium chloride as a preservative.

As the results of the search, however, it is found out that such eye drops are not novel because of having been disclosed in documents WO 97/23225 A1 and JP 6-316525 A.

Consequently, the above-described eye drops fall within the category of prior art and thus this common matter is not a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2.

Accordingly, there is no matter common to all claims.

Since there is no other common matter seemingly being a special technical feature in the meaning within the second sentence of PCT Rule 13.2, no technical relationship can be found among these inventions differing from each other.

Thus, it is obvious that claims 1 to 8 do not comply with the requirement of unity of invention and it is considered that claims 1 to 8 have the following 3 groups of inventions.

1) Inventions according to claims 1 to 3 and 5 to 7 which relate to eye drops containing latanoprost as the active ingredient and benzalkonium chloride as a preservative and, further, a surfactant.

2) Inventions according to claims 1, 2, 5 and 6 which relate to eye drops containing latanoprost as the active ingredient and benzalkonium chloride represented by the formula  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (wherein R is a  $C_{12}$  alkyl) as a preservative.

3) Inventions according to claims 1, 2, 4 to 6 and 8 which relate to eye drops containing latanoprost as the active ingredient and benzalkonium chloride as a preservative and, further, a nonionic isotonic agent.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/18, 47/34, 47/10, 47/26, A61P27/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/5575, 9/08, 47/18, 47/34, 47/10, 47/26, A61P27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 97/23225 A1 (ALCON LABORATORIES. INC.) 1997. 07. 03, 全文、特に、pages 11, 12, Example 1 & US 6166073 A & AU 9676800 A	1-3, 5, 7 4, 8
X Y	EP 603800 A1 (ALCON LABORATRIES INC) 1994. 06. 29, 全文、 特に、pages 4, 6, Example A & US 5565492 A & AU 9352450 A & CA 2112027 A	1-3, 5, 7 4, 8
Y	JP 46-26986 B (参天製薬株式会社) 1971. 08. 05, 全文 (ファミリーなし)	4, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 62-277323 A (三共株式会社) 1987. 12. 02, 全文 (ファミリーなし)	4, 8
A	JP 1-246227 A (参天製薬株式会社) 1989. 10. 02, 全文 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 98/53809 A1 (MERCK & CO., INC.) 1998. 12. 03, 全文 & JP 2002-501533 A & AU 9876943 A & EP 998277 A1 & US 2002/0094981 A1	1-8
A	WO 00/04898 A1 (MERCK & CO., INC.) 2000. 02. 03, 全文 & JP 2002-521332 A & AU 9950011 A & EP 1109546 A1	1-8
PX	JP 2003-292442 A (参天製薬株式会社) 2003. 10. 15, 全文、 特に、【0015】段落、実施例 & WO 03/063879 A1	1-8

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

<補充欄に記載>

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;第II欄の続き&gt;

請求の範囲1-8に共通の事項は、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液である。

しかしながら、調査の結果、この点眼液は、文献WO 97/23225 A1, 文献JP 6-316525 Aに開示されているから、新規でないことが明らかとなった。

結果として、上記点眼液は先行技術の域を出ないから、PCT規則13.2の第2文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴ではない。

それ故、請求の範囲全てに共通の事項はない。

PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、それらの相違する発明の間にPCT規則13の意味における技術的な関連を見出すことはできない。

よって、請求の範囲1-8は発明の単一性の要件を満たしていないことが明らかであり、請求の範囲1-8は、下記3つの発明群があるものと認められる。

1) 請求の範囲1-3, 5-7の、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合し、さらに界面活性剤を配合した点眼液に関するもの。

2) 請求の範囲1, 2, 5, 6の、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として式  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$  (式中Rは炭素数12のアルキル基である) で表される塩化ベンザルコニウムを配合した点眼液に関するもの。

3) 請求の範囲1, 2, 4-6, 8の、ラタノプロストを有効成分とし、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを配合し、さらに非イオン性等張化剤を配合した点眼液に関するもの。